

Пегилированные интерфероны в терапии хронического гепатита С у пациентов с ВИЧ-инфекцией

А.В. КРАВЧЕНКО

Федеральный научно-методический центр МЗиСР РФ
по профилактике и борьбе со СПИДом

Л.М. ИВАНОВА, С.Л. МАКСИМОВ,

Московский государственный медико-стоматологический университет

Е.Л. ГОЛОХВАСТОВА

Московский городской центр по профилактике и борьбе со СПИДом

Хронический гепатит С (ХГС) является крайне важной проблемой у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Это обусловлено частым сочетанием двух инфекций вследствие одних и тех же путей заражения. Распространение инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в России начиная с 1998 г. происходило преимущественно среди лиц, использующих внутривенное введение наркотиков. В данной популяции наблюдалось и распространение вирусов гепатита с парентеральным механизмом передачи (гепатит В, С и D). Так, среди инфицированных ВИЧ при внутривенном введении психоактивных веществ антитела к вирусу гепатита С (ВГС) обнаруживают в 75-95% случаев. При этом, по нашим данным, у большинства пациентов (79-98%) с наличием антител к ВГС выявляется РНК HCV в крови и в половине случаев обнаружива-

ется 1-й генотип ВГС, наиболее трудный для лечения. Широкое использование высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) с 1996 г. в странах Западной Европы и Северной Америки позволило существенно снизить летальность от оппортунистических заболеваний (цитомегаловирусная инфекция, пневмоцистная пневмония, атипичный микобактериоз и т.д.). В то же время отмечено значительное увеличение частоты летальных исходов, связанных с хроническими заболеваниями печени вирусной этиологии.

В соответствии с рекомендациями согласительных конференций по лечению гепатита С (Франция, 2002; США, 2002) золотым стандартом лечения хронического гепатита С является комбинированная тера-

КОНСУЛЬТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ

пия пегилированным интерфероном альфа и рибавирином. В настоящее время в мире применяют два препарата пегилированного интерферона альфа – пэгинтерферон альфа-2а (Пегасис, «Ф.Хоффманн-Ля Рош», Швейцария) и пэгинтерферон альфа-2b (ПегИнtron, «Шеринг-Плау», США).

Наиболее высокие показатели устойчивого вирусологического ответа (УВО) на лечение, сообщенные в исследованиях III фазы при моноинфекции ВГС, отмечены при применении пэгинтерферона альфа-2а (Пегасис) 180 мкг/сут в сочетании с рибавирином 1000-1200 мг/сут в течение 48 недель: в общей популяции больных гепатитом С УВО составляет 63%, при 1-м генотипе вируса гепатита С – 52% (исследование Nadzuannis, 2004, проведено более чем у 1200 больных). При 1-м генотипе вируса и высокой вирусной нагрузке (более 2 млн копий/мл) частота УВО составила 47%. Наибольшая частота УВО отмечена при 2-м или 3-м генотипе ВГС – 84%, при этом лечение в течение 24 недель столь же эффективно, что и терапия в течение 48 недель и не зависит от дозы рибавирина – 800 мг/сут или 1000/1200 мг/сут. На основании этих данных лечение больных ХГС с 1-м генотипом вируса рекомендуется проводить в течение 48 недель, используя максимальные дозы рибавирина – 1000-1200 мг/сут. У больных со 2-м или 3-м генотипом ВГС продолжительность лечения можно ограничить 24 неделями, суточную дозу рибавирина – 800 мг.

Основные принципы лечения ХГС у страдающих ВИЧ-инфекцией соответствуют таковым у пациентов, не инфицированных ВИЧ. Вместе с тем одновременное использование у больных с ко-инфекцией комбинированной антиретровирусной терапии, а также препаратов для лечения и профилактики оппортунистических заболеваний определяет особенности терапевтических подходов, которые планируется отразить в готовящемся консенсусе по лечению ХГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

В 2004 г. были опубликованы результаты трех крупных рандомизированных исследований по изучению эффективности комбинированной терапии ХГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Число больных в каждом исследовании превышало 100 человек. Во всех работах оценивалась эффективность комбинированной терапии пэгинтерфероном альфа (ПэгИФН) и рибавирином (РБВ) в сравнении со стандартным интерфероном (ИФН) и рибавирином. В двух исследованиях (ACTG, APRICOT) изучалась эффективность применения пэгинтерферона альфа-2а (Пегасис), в одной работе (RIBAVIC) – пэгинтерферона альфа-2b (ПегИнtron). Результаты проведенных исследований свидетельствуют о более высокой эффективности комбинированной терапии ПэгИФН и РБВ по сравнению с ИФН и РБВ. При этом лечение ХГС при ко-инфекции с ВИЧ представляет более трудную задачу по сравнению с лечением гепатита С без ВИЧ-инфекции, особенно при 1-м генотипе вируса.

В исследовании RIBAVIC 205 больных получали ПэгИФН альфа-2b и РБВ 800 мг/сут, 207 больных – ИФН альфа-2b и РБВ 800 мг/сут в течение 48 недель. Генотипы 1 или 4 ВГС обнаружены у 58% и 59% пациентов, соответственно. Средний уровень РНК HCV составил 5,9 lg копий/мл. У 40% и 39% больных обеих групп при гистологическом исследовании биоптатов печени выявлена 3-я степень фиброза или цирроз. Большинство пациентов имеют в анамнезе инъекционное введение психоактивных веществ (78% и 80%), 82% и 83% больных получали ВААРТ. Среднее количество CD4+ лимфоцитов составило 527 клеток/мкл и 501 клеток/мкл, соответственно. У 63% и 69% больных уровень РНК ВИЧ был менее 400 копий/мл. УВО у пациентов, закончивших 48 недель терапии (ОТ-анализ), составила 36% в группе ПэгИФН альфа-2b, 28% – в группе ИФН альфа-2b. В то же время при ПТТ-анализе (с учетом всех пациентов, включенных

в исследование, когда выбывшие приравниваются к неудаче лечения) УВО в группе ПэгИФН альфа-2b составила 27% (у 55 из 205 пациентов), в группе ИФН альфа-2b – 19% (у 39 из 207 пациентов, $p=0,03$). При 1-м или 4-м генотипе ВГС показатели УВО (ИТТ-анализ) составили 15% и 5%, соответственно, при 2-м или 3-м генотипе ВГС – 43% и 40%, соответственно. Невысокие показатели УВО объясняются, возможно, наличием у 40% больных выраженного фиброза или цирроза печени, а также высокой частотой выбывания пациентов из исследования (36%).

В исследовании АСТГ А5071 133 больных были рандомизированы на две группы. В первой группе 67 пациентов получали ИФН альфа-2a в режиме 6 млн МЕ 3 раза в неделю 12 недель, далее – 3 млн МЕ 3 раза в неделю до 48 недель. Во второй группе 66 пациентов получали ПэгИФН альфа-2a 180 мкг/нед 48 недель. Все больные получали рибавирин 600-1000 мг/сут 48 недель, большинство (87% и 85%) из них одновременно принимали препараты ВААРТ. Количество CD4+ лимфоцитов (медиана) составило 444 клеток/мкл и 492 клеток/мкл, соответственно, уровень РНК ВИЧ у 60% и 61% больных – менее 50 копий/мл, генотип 1 ВГС выявлен у 78% и 77% пациентов, медиана степени фиброза составила 2,0 в обеих группах. УВО (отсутствие в крови РНК HCV через 24 недели после окончания курса лечения) наблюдался у 27% больных в группе ПэгИФН по сравнению с 12% в группе ИФН ($p<0,03$), при 1-м генотипе – 14% против 6%, при 2-м генотипе – 73% против 33%, соответственно. Прекращение лечения в связи с нежелательными явлениями отмечено у восьми больных (12%) в каждой группе. К 48-й неделе лечения наблюдалось снижение числа CD4+ лимфоцитов до 368 клеток/мкл и 318 клеток/мкл, соответственно, которое не сопровождалось развитием клинической симптоматики вторичных заболеваний. Через 24 недели после окончания терапии число CD4+ лимфоци-

тов возросло до 498 клеток/мкл и 510 клеток/мкл. Отмечена также высокая частота гистологического ответа у пациентов, не ответивших на лечение, – в 36% таких случаев при гистологическом исследовании биоптатов печени обнаружено улучшение гистологической картины этого органа.

Наиболее крупным рандомизированным плацебоконтролируемым исследованием эффективности комбинированной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином у больных с ко-инфекцией ВГС и ВИЧ является исследование APRICOT (AIDS PEGASYS Ribavirin Co-infection Trial). В исследовании приняли участие 860 пациентов, рандомизированных в три группы: 285 больных получали ИФН альфа-2a (Роферон-А) 3 млн МЕ 3 раза в неделю и рибавирин 800 мг/сут; 286 пациентов получали ПэгИФН альфа-2a (Пегасис) 180 мкг/нед и плацебо; 289 больных получали ПэгИФН альфа-2a 180 мкг/нед и рибавирин 800 мг/сут. Продолжительность лечения во всех группах составила 48 недель. В исследование включали больных с количеством CD4+ лимфоцитов более 200 клеток/мкл либо при количестве CD4+ 100-200 клеток/мкл – с уровнем РНК ВИЧ менее 5000 копий/мл. Клиническое течение ВИЧ-инфекции было стабильным независимо от проведения ВААРТ, которую получали 84-85% пациентов. Средний возраст больных составил 40 лет, большинство из них (80-82%) были мужчины белой расы (78-80%), употреблявшие ранее наркотики внутривенно (62-71%). Средние уровни АлАТ колебались в пределах 85-88 ед/мл, признаки цирроза печени выявлены в 15-16% случаев, 1-й генотип ВГС – у 50-61% больных, 2-й или 3-й генотип – у 31-32%. Средний уровень РНК HCV составил $5,2-6,3 \times 10^6$ ед/мл, у 60% пациентов уровень РНК ВИЧ был менее 50 копий/мл. Среднее содержание CD4+ лимфоцитов составило 542 клеток/мкл, 530 клеток/мкл и 520 клеток/мкл, соответственно. Частота УВО в группе ПэгИФН и РБВ равнялась 40%

КОНСУЛЬТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ

Таблица. **Устойчивый вирусологический ответ (УВО) на комбинированную терапию ПэгИФН и РБВ у больных с ко-инфекцией ВИЧ и гепатита С**

Исследование	Число больных	Вид ПэгИФН	Доза РБВ, мг/сут	УВО, % (ПэгИФН + РБВ в сравнении с ИФН + РБВ)
ACTG 5071	133	альфа-2а (Пегасис)	600-1000	27% против 12% (p=0,03)
APRICOT	868	альфа-2а (Пегасис)	800	40% против 12% (p<0,001)
RIBAVIC	416	альфа-2b (ПегИнtron)	800	27% против 20% (p=0,03)

(при анализе всех пациентов, включенных в исследование (ИТТ-анализ), по сравнению с 20% в группе ПэгИФН и 12% в группе ИФН и РБВ (p<0,0001). При 1-м генотипе ВГС УВО составил 29%, 14% и 7%, соответственно, при 2-м или 3-м генотипе – 62%, 36% и 20%, соответственно. Профиль нежелательных явлений (НЯ) был одинаковым при всех схемах лечения. Прекращение лечения из-за НЯ или изменений лабораторных показателей наблюдалось только у 15% больных. Лечение ХГС не оказывало отрицательное влияние на течение ВИЧ-инфекции. К моменту окончания 48-недельного курса лечения наблюдалось снижение количества CD4+ лимфоцитов до 100-140 клеток/мкл, при этом процентное содержание клеток увеличилось на 2-4. Через 24 недели после окончания терапии количество CD4+ лимфоцитов вернулось к исходным значениям (до начала лечения). У больных, имевших исходно определяемый уровень РНК ВИЧ, регистрировали снижение вирусной нагрузки на 0,6-0,8 lg. Таким образом, результаты работы APRICOT – наиболее крупного исследования эффективности лечения гепатита С у пациентов с ВИЧ-инфекцией, продемонстрировали высокую эффективность комбинированной терапии ПэгИФН альфа-2а и РБВ, которая позволяет достичь наиболее высокого пока-

зателя УВО (40%), сообщенного в исследованиях подобного рода (ИТТ-анализ). При наличии ВИЧ-инфекции продолжительность терапии у больных ХГС должна составлять 48 недель независимо от генотипа ВГС (в отличие от ХГС без сочетания с ВИЧ).

Результаты проведенных исследований суммированы в таблице.

В настоящее время в Российской Федерации исследования по изучению эффективности и безопасности терапии ХГС пегилированным интерфероном и рибавирином у пациентов с ВИЧ-инфекцией только начаты.

С октября 2003 г. под нашим наблюдением (Московский городской центр по профилактике и борьбе со СПИДом) находились 33 пациента (24 мужчины и девять женщин) в возрасте от 19 лет до 41 года. У всех была диагностирована ВИЧ-инфекция на стадии первичных проявлений (2Б или 2В) или вторичных заболеваний (3А по классификации В.И.Покровского, 1989). В исследование были включены 18 пациентов (54,5%), ранее не получавших противовирусную терапию ХГС, и больные, ранее леченные препаратами интерферона без эффекта или с временным положительным эффектом – 15 человек (45,5%). Один больной (3%) получал ВААРТ.

Среднее количество CD4+ лимфоцитов составило 607 ± 223 клеток/мкл (медиана – 579 клеток/мкл). Процентное содержание CD4+ клеток составило $29,9 \pm 8,8$ (медиана – 28%). 32 пациентам была произведена пункционная биопсия печени, одна больная от биопсии отказалась, ИГА в среднем составил 8,23 балла, степень фиброза – в среднем 1,74. Высокая концентрация РНК HCV (более 2 млн копий/мл) зарегистрирована у 17 человек (51,5%). Генотип 3a ВГС выявлен у 15 пациентов (45,5%), 1b – у 8 (24,2%), 1a – у 7 (21,2%), у двух пациентов обнаружен смешанный генотип (2a-1a и 1a-1b-3a). Таким образом, более чем у 50% больных имел место 1-й генотип ВГС. До начала лечения средний уровень АлАТ составил $167,4 \pm 163,0$ МЕ/л, медиана – 106 МЕ/л. У 84,4% пациентов уровень АлАТ превышал верхнюю границу нормы.

Все пациенты получали лечение ПэгИФН альфа-2а (Пегасис) в дозе 180 мкг 1 раз в неделю и РБВ (Ребетол) 1000-1200 мг/сут. Суточная доза рибавирина зависела от массы тела больного. К 1 января 2005 г. все пациенты завершили 24 недели терапии. В течение исследования выбыли шесть человек (18,2%).

Количественное определение уровня РНК HCV осуществляли до начала терапии и спустя 12 недель после начала лечения, в последующем через 24, 36, 48 и 72 недели от начала лечения проводили качественное определение РНК HCV.

12 недель лечения завершили 32 пациента, у 31 из них (97%) концентрация РНК HCV в плазме снизилась ниже порога определения тест-системой (менее 250 МЕ/мл). 24 недели лечения закончили 27 больных, у 25 (92,6%) РНК HCV в крови не определялась. У одного из пациентов с положительным тестом на РНК HCV на 24-й неделе терапии, спустя еще 12 недель лечения, тест стал отрицательным. Необходимо отметить, что эти пациенты уже завершили 36 недель лечения, в обоих случаях РНК HCV не обнаруживалась.

Через 12 недель терапии средний уровень АлАТ снизился до 46 ± 21 МЕ/л (медиана – 42 МЕ/л; $p < 0,001$ по сравнению с уровнем до лечения). У 42% больных значения АлАТ превышали верхнюю границу нормы. Спустя 24 недели лечения средний уровень АлАТ был равен 48 ± 36 МЕ/л (медиана – 35,5 МЕ/л; $p < 0,001$ по сравнению с уровнем до лечения). Доля пациентов с повышенным уровнем АлАТ уменьшилась до 29%.

Таким образом, предварительные данные проведенного исследования свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии ХГС ПэгИФН альфа-2а и РБВ у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Среднее количество CD4+ лимфоцитов через 24 недели лечения составило 468 ± 242 клеток/мкл (медиана – 371 клетка/мкл; $p = 0,002$ по сравнению с уровнем до лечения). У 10 пациентов (37%) число CD4+ лимфоцитов было менее 350 клеток/мкл. Поскольку процентное содержание CD4+ клеток существенно возросло – $32,6 \pm 9,9$ (медиана – 32%; $p = 0,014$ по сравнению с данными до лечения), то уменьшение числа CD4+ лимфоцитов было связано со снижением числа лейкоцитов и лимфоцитов крови. Если до начала терапии среднее количество лейкоцитов и лимфоцитов крови составляло $6,47 \pm 1,66 \times 10^9$ /л (медиана – $6,1 \times 10^9$ /л) и $2,15 \pm 1,07 \times 10^9$ /л (медиана – $2,13 \times 10^9$ /л), то через 24 недели эти показатели были существенно меньше – $3,54 \pm 1,42 \times 10^9$ /л (медиана – $3,4 \times 10^9$ /л) и $1,41 \pm 0,61 \times 10^9$ /л (медиана – $1,3 \times 10^9$ /л), соответственно ($p < 0,001$). Клинические данные, свидетельствующие о прогрессии ВИЧ-инфекции, отсутствовали. Наблюдаемые в процессе лечения нежелательные явления были характерными для лечения препаратами интерферона. Лихорадочную реакцию отмечали у 26 больных (78,8%), у 8 из них – до 38°C и выше. У семи человек (21,2%) температурная реакция отсутствовала. Длительность лихорадки не превышала 2 недели (9,1% пациентов). Астеновегетативный синдром, чувство слабо-

КОНСУЛЬТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ

сти и недомогания отметили 90,9% больных. Анорексию наблюдали у 15 пациентов (45,5%). НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота и/или рвота, тяжесть, неприятные ощущения в правом подреберье) отметили шесть человек (18,2%), наличие диареи – пять (15,2%). Жалобы на головную боль предъявляли шесть пациентов (18,2%), на головокружение – трое (9,1%). Миалгии и артралгии беспокоили 10 больных (30,3%). Алопецию, нарушения сна и кожный зуд отметили одинаковое число пациентов – четыре (12,1%). Депрессии были подвержены девять человек (27,2%), однако ее медикаментозная коррекция потребовалась только в одном случае (3%). У двух больных (6,1%) наблюдали кожную реакцию в месте инъекции.

Среди лабораторных показателей наиболее существенные сдвиги регистрировали в изменении количества тромбоцитов и нейтрофилов периферической крови. До начала лечения среднее количество тромбоцитов было равно $168,5 \pm 51,6 \times 10^9/\text{л}$ (медиана – $170 \times 10^9/\text{л}$). У трех пациентов (9,1%) число тромбоцитов было менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Через 12 недель терапии количество тромбоцитов достоверно уменьшилось ($117,1 \pm 40,6 \times 10^9/\text{л}$, медиана – $119 \times 10^9/\text{л}$) и сохранялось на этом уровне спустя 24 недели лечения ($123,6 \pm 40,1 \times 10^9/\text{л}$, медиана – $120 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,001$). У 37,9% и 31% пациентов через 12 и 24 недели лечения, соответственно, число тромбоцитов было менее $100 \times 10^9/\text{л}$. В двух случаях (9,5%) потребовалось снижение дозы ПэгИФН альфа-2а до 90 мкг в неделю, с последующим постепенным увеличением ее до 135 мкг в неделю, а также дополнительное назначение внутривенных введений иммуноглобулина.

Среднее количество нейтрофилов периферической крови до начала лечения было равно $3,75 \pm 1,15 \times 10^9/\text{л}$ (медиана – $3,65 \times 10^9/\text{л}$), а спустя 12 и 24 недели терапии – $2,13 \pm 0,75 \times 10^9/\text{л}$ (медиана – $1,6 \times 10^9/\text{л}$) и $1,81 \pm 0,91 \times 10^9/\text{л}$ (медиана – $1,6 \times 10^9/\text{л}$),

соответственно ($p < 0,001$). У 13,3% и 10,3% больных отметили развитие нейтропении (менее $1 \times 10^9/\text{л}$). Двум пациентам в связи с выраженной нейтропенией (менее $0,75 \times 10^9/\text{л}$) к терапии были добавлены инъекции препарата нейпоген (в дозе 300 мкг в сутки № 5). Явления нейтропении были купированы без изменения дозы ПэгИФН альфа-2а.

Несмотря на некоторое снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов, ни в одном случае не наблюдалось развитие анемии.

В течение первых 6 месяцев лечения из исследования выбыли шесть пациентов: один – через 10 недель лечения в связи с развитием нижнедолевой бактериальной пневмонии (число CD4+ лимфоцитов составило 370 клеток/мкл); два пациента – через 12 и 23 недели, соответственно, из-за развития лихорадки неуточненной этиологии; один – через 22 недели вследствие возврата к внутривенному введению наркотиков; один пациент – через 24 недели в связи с депрессией; один – через 25 недель из-за манифестации сахарного диабета. У двух последних пациентов на момент прекращения лечения РНК HCV в сыворотке крови не обнаружена.

Таким образом, предварительные результаты лечения ХГС у пациентов с ВИЧ-инфекцией препаратами ПэгИФН альфа-2а (Пегасис) и РБВ свидетельствуют об эффективности терапии у абсолютного большинства больных. Несмотря на некоторое снижение количества CD4+ лимфоцитов в процессе терапии, клинические признаки прогрессии ВИЧ-инфекции не отмечены. Переносимость терапии была удовлетворительной, наиболее частые НЯ – слабость, недомогание, лихорадка, снижение аппетита, выпадение волос, депрессия – носили преходящий характер. Среди лабораторных показателей наблюдалось обратимое уменьшение числа лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов периферической крови.

МК